

*PREHLADNÝ REFERÁT*

## **PROTEÍNY TEPELNÉHO ŠOKU V PATOGENÉZE REUMATOIDNEJ ARTRITÍDY**

V. VARGOVÁ, R. VESELÝ<sup>1</sup>, M. ŠAŠINKA

## **THERMAL SHOCK PROTEINS IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika, Košice

Prednosta: prof. MUDr. M. Šašinka, DrSc.

<sup>1</sup>Detská poliklinika Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Košice

Riaditeľ: MUDr. M. Ďurovcová, CSc.

### **Súhrn**

Práca podáva prehľad názorov o tom, ako proteíny tepelného šoku zasahujú do patogenézy reumatoidnej artritídy, pri jej vzniku a následnej progresii, a naznačuje možnosti, čo by úspešný výskum v tejto oblasti mohol priniesť v praxi pre prognózu a liečbu tohto ochorenia. **Kľúčové slová:** proteíny tepelného šoku, autoimunita, reumatoidná artritída.

### **Summary**

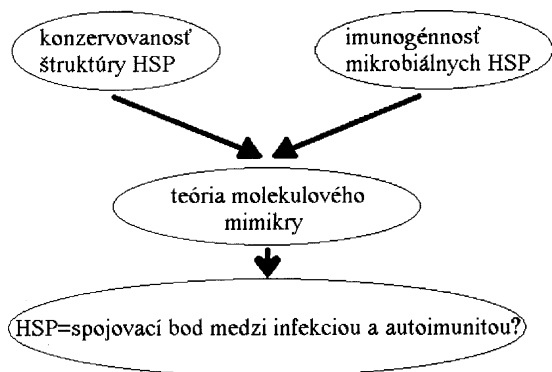
The aim of this study is to present a literary review of different opinions about how the thermal shock proteins influence the pathogenesis of rheumatoid arthritis, its origin and subsequent progress. In addition, it aims to outline the possibilities of a successful research contribution for prognosis and treatment of this disease in practice. **Key words:** proteins, autoimmunity, rheumatoid arthritis.

Proteíny tepelného šoku patria medzi najrozšírejšie polypeptidy v biosfére, pre ktoré je charakteristická takmer nezmenená štruktúra počas celého evolučného vývoja. Syntetizujú sa v bunke ako odpoveď na pôsobenie akéhokoľvek stresu. V užšom slova zmysle vymedzuje pojem proteíny tepelného šoku len tie proteíny, ktoré tvoria bunky bezprostredne po vystavení zvýšenej teplote. V literatúre sa však používa označenie proteíny tepelného šoku (heat shock proteins — hsp) pre všetky typy stresových proteínov nezávisle od toho, aká forma stresu ich syntézu vyvolala (7).

Základnou biologickou funkciou proteínov tepelného šoku je ich “šaperónová” aktivita, čiže udržiavanie priestorovej konfigurácie, prostredníctvom ktorej udržiavajú funkčnosť molekúl proteínov a glykoproteínov. Vo vzťahu k imunitnému systému tieto proteíny výrazne ovplyvňujú indukciu a priebeh imunitnej odpovede a z hľadiska regulácie imunitných mechanizmov ich môžeme považovať za cytokíny

(2). Myšlienka, že imunitný systém človeka v dôsledku silného rozšírenia a konzervovanej štruktúry hsp rôznych biologických druhov vyvinie na mikrobiálne hsp toleranciu, sa však nepotvrdila. Práve naopak — cytotoxické lymfocyty T a špecifické protilátky rozpoznávajú epitopy na molekulách mikrobiálnych hsp a označujú, alebo priamo deštruujú infikované bunky, čím ohraničujú infekciu a chránia jedinca. Keďže rovnaké epitopy sú aj v molekulách hsp normálnych buniek, zvyšuje sa pri imunitnej odpovedi na hsp riziko autoimunitných reakcií. Najjednoduchšia a v literatúre najčastejšie opisovaná hypotéza vysvetľujúca tento vzťah je hypotéza molekulového mimikry založená na homológii sekvencií aminokyselín medzi ľudskými a mikrobiálnymi hsp (10) (obr. 1).

Vzhľadom na dôležité funkcie hsp pri imunitnej odpovedi, predovšetkým pri spracovaní a prezentácii antigénu, môžeme predpokladať, že okrem uvedenej hypotézy mole-



Obr. 1. Proteíny tepelného šoku a autoimunita.  
Fig. 1. Heat-shock proteins and autoimmunity.

kulového mimikry sú aj iné mechanizmy, ktoré v dôsledku nadmernej expzie endogénnych hsp spôsobia imunologickú dysfunkciu, a tým aj autoimunitu (4).

Existujú dôkazy, že hsp indukujú autoimunitný proces tým, že sa správajú ako superantigény so schopnosťou aktivovať priamo T-bunkový receptor bez predchádzajúceho spracovania v antigénovo prezentujúcej bunke nezávisle od molekúl HLA II. triedy (3). Takýmto spôsobom vedú k rozvinutiu imunitnej odpovede s tvorbou cytokínov a následnými zápalovými zmenami — poškodením tkaniva. Znamená to ďalšiu tvorbu endogénnych hsp, ďalšiu stimuláciu buniek T a vlastne vytvorenie bludného kruhu, ktorý môže znamenať príčinu progresie a udržiavania aktivity ochorenia.

O účasti zvýšenej expzie hsp na bunkách vlastných tkanív v dôsledku iného primárneho inzultu a o potencovaní tejto expzie rozbehnutým zápalovým procesom sa uvažuje nezávisle od spôsobu, akým bola stimulovaná primárna zápalová odpoveď (8).

Zdá sa, že okrem úvodnej expzie exogénnym hsp je potrebná aj prítomnosť ďalšieho faktora, ktorý je príčinou nadmernej expzie endogénnych hsp, prípadne zmeny ich lokalizácie. Môže to byť napríklad súčasná vírusová infekcia, ktorá bezprostredne vyvolá zmenu lokalizácie vlastných hsp z cytoplazmy na povrch bunky, čím sa stanú dostupné imunitným mechanizmom (6).

Ilustratívnym príkladom hypotézy o účasti hsp pri vzniku autoimunitného ochorenia na báze teórie molekulového mimikry je model adjuvantnej artritídy potkanov (1, 8). Choroba je u vnímavých zvierat indukovaná imunizáciou teplom usmrtených mykobaktérií v olejovej suspenzii a pri jej rozvoji majú kľúčovú úlohu lymfocyty T. Prostredníctvom pasívneho prenosu T-bunkového klonu z artritických zvierat sa môže vyvolať choroba u geneticky zdravých identických potkanov. Krokom vpred v poznaní bola identifikácia epitopu poznávaného týmto T-bunkovým klonom, sekvencie 8 ami-

nokyselín v 65 kDa hsp (mycobacterium tuberculosis) na pozícii 180—188 (5). T-bunkový klon špecifický pre daný epitop sa označuje aj ako “artritogénny T-bunkový klon” (9). Ďalšie výskumy pomocou klonovania buniek T dokázali, že bunky T so špecifitou voči sekvencii 180—188 mykobakteriálneho hsp 65 sú schopné na jednej strane chorobu indukovať, na druhej strane indukujú rezistenciu proti nej. Hoci vzťah epitopu 180—188 a proteoglykánového prostredia chrupky ostáva nejasný, miesto hsp 65 pri indukcii adjuvantnej artritídy, ale aj ďalších experimentálne indukovaných artritíd je jednoznačne dokázané.

Vývoj reumatoidnej artritídy koinciduje s vývojom reaktivity voči hsp 65. U dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou sa odpoveď voči hsp 65 objavuje na úrovni lymfocytov T synoviálnej tekutiny. Presvedčivé sú aj výsledky u detských pacientov s juvenilnou chronickou artritídou, kde je táto odpoveď riadená voči endogénnemu hsp 60 exprimovanému vo zvýšenej miere na výstelkových bunkách synóvie.

V dôsledku štruktúrnej homológie ľudských a bakteriálnych hsp môžeme aj v prípade artritídy uvažovať o skríženej reakcii. Dnes sa však vie, že osobitne sekvencia 180—188 poznávaná T-bunkovým klonom, ktorý zapríčiňuje adjuvantnú artritídu, obsahuje nekonzervovanú, teda vo vývoji nestálu časť mykobakteriálneho hsp 65. Tento epitop má však silnú sekvenčnú homológiu s chrupkovým proteoglykánom (5). Poukazuje to teda na to, že lymfocyty T zapríčiňujú chorobu skríženou reakciou medzi exogénnymi hsp a tkanivom chrupky a nie prostredníctvom mimikry medzi mykobakteriálnym a vlastným hsp. Skrížená reakcia medzi vlastnými a exogénnymi hsp je neškodná a naopak má pozitívny efekt dokázaný v experimente a podporovaný súčasnými nálezmi získanými od detí s JCA.

Môžeme teda konštatovať, že indukcia artritídy alebo indukcia rezistencie voči tejto chorobe sú vlastne dve strany tej istej mince. Mykobakteriálny hsp 65 je príkladom antigénu, ktorý v sebe nesie obe strany tejto mince. Rôzne epitopy jeho molekuly sú schopné buď indukovať artritídu alebo indukovať toleranciu voči nej. Inými slovami povedané rozhodujúcim je udržiavanie jemnej rovnováhy medzi odpoveďou a kontrolou odpovede na silno imunogénny bakteriálny hsp. Kľúčovým momentom v tomto procese je dosiahnutie tzv. periférnej tolerancie (9). Jej dočasné narušenie prinútením imunitného systému odpovedať na vlastný hsp vedie k regulačnej protireakcii zameranej proti vlastným exprimovaným molekulám hsp. Je pravdepodobné, že práve toto dočasné prerušenie tolerancie umožňuje lokalizovať zápalový proces, a tým priaznivo ovplyvniť priebeh ochorenia (5).

Model adjuvantnej artritídy odkrýva teda možnosť využiť vlastnosti hsp 65 v indukcii remisie choroby. Dúfajme, že v dohľadnom čase sa takáto špecifická imunologická intervencia stane realitou aj v liečbe ľudskej artritídy. Najatraktívnejšie pre tento účel sa zdá využitie práve týchto

regulačných kontrolných mechanizmov, ktoré zabezpečujú uvedení rovnováhu medzi mechanizmami autoimunity a autotolerancie. Jednou z úloh je dokázať manipulovať imunitnú odpoveď pacientov s ťažkou artritídou v zmysle indukcie odpovede voči vlastným hsp. Z tohto hľadiska je nevyhnutné presne lokalizovať možné protektívne epitopy ľudského hsp 60. Prebiehajúce štúdie na identifikáciu epitopov rozpoznávaných T-bunkami pacientov s oligoartikulárnou formou JCA predbežne ukazujú, že tieto epitopy obsahujú konzervované časti molekuly hsp 60 (5).

Obdobie prvotného nadšenia, keď sa zdalo, že to budú práve molekuly hsp, ktoré definitívne dajú bodku za otázkou vzťahu infekcie a autoimunity, sa skončilo. V súčasnosti sa objavujú stále nové práce často s protirečivými výsledkami, vznikajú nové diskusie a polemiky — nastáva obdobie určitej skepsy. Na druhej strane model adjuvantnej artritídy potkanov podporovaný výsledkami prác Kuisa a Van Edena (5, 9) naznačuje, že možnosti špecifickej imunologickej intervencie v liečbe artritídy sa môžu stať realitou už v blízkej budúcnosti.

## LITERATÚRA

1. Barrios, C., Tougne, C., Polla, B.S. et al.: Specificity of antibodies induced after immunization of mice with the mycobacterial heat shock protein of 65 kD. *Clin exp Immunol*, 98, 1994, s. 224—228.
2. Ferenčík, M., Štvrtinová, V.: Stres, stresové proteíny a imunitný systém. *Klin Immunol Alergol*, 3, 1993, č. 2, s. 12—19.
3. Friedman, S.M., Posnett, D.N., Tumang, J.R. et al.: A potential role for microbial superantigens in the pathogenesis of systemic autoimmune disease. *Arthr Rheum*, 34, 1991, č. 4, s. 468—480.
4. Georgopoulos, C., McFarland, H.: Heat shock proteins in multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Immunol Today*, 14, 1993, č. 8, s. 373—375.
5. Kuis, W., Prakken, A.B.J., Van Eden, W. et al.: Regulatory control mechanisms in juvenile chronic arthritis. *Rheum Europ*, 1995, Suppl. 2, s. 268—270.
6. Latchman, D.S., Isenberg, D.S.: The role of HSP 90 in SLE. *Autoimmunity*, 19, 1994, s. 2111—2118.
7. Macario, A.J.L.: Heat-shock proteins and molecular chaperones: implications for pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Lab Res*, 25, 1995, s. 59—70.
8. Van Eden, W.: Heat-shock proteins as immunogenic bacterial antigens with the potential to induce and regulate autoimmune arthritis. *Immunol Rev*, 121, 1991, s. 5—28.
9. Van Eden, W., Anderton, S.M., Prakken, B. et al.: Role of microbes and microbial antigens in the pathogenesis of arthritis: hsp 60 as a protective antigen. *Rheum Europ*, 1995, Suppl. 2, s. 4—6.
10. Polla, B.S., Baladi, S., Fuller, K. et al.: Presence of hsp 65 in bacterial extracts (OM-89): a possible mediator of orally induced tolerance? *Experientia*, 51, 1995, s. 775—779.

Do redakcie došlo 14.3.1997.

Adresa autorok: MUDr. V. Vargová, Wupertálska 41, 040 11 Košice, Slovensko.

J.R. Lisse, M. Thurmond-Anderle, O.P. Davis

## HLBOKÁ VENÓZNA TROMBÓZA PRI INTRAVENÓZNOM ABÚZE, KTORÁ NAPODOBŇUJE SEPTICKÚ ARTRITÍDU PLECA

DEEP VEIN THROMBOSIS IN INTRAVENOUS COCAINE ABUSE MIMICKING SEPTIC ARTHRITIS OF THE SHOULDER

*South Med J*, 84, 1991, č. 2, s. 278—279.

Autori predkladajú kazuistiku 2 pacientov s hlbokou venóznou trombózou v oblasti hornej končatiny, kde sa na začiatku zdalo, že ide o septickú artritídu pleca. U týchto pacientov sa postupne zistilo, že si intravenózne aplikujú kokaín. Autori upozorňujú, že pri diagnostikovaní hlbokoj

venóznej trombózy by sa malo brať do úvahy, že môže ísť aj o abúzu drog; v tomto prípade išlo o dlhodobé intravenózne podávanie kokaínu pri jeho závislosti. Na túto okolnosť treba myslieť, keď ide o opuch pleca.

K. BOŠMANSKÝ

---

*RECENZIA*

---

**PRAKTICKÁ REVMATOLOGIE**BALLINT A SPOL.  
Martin, Osveta 1997

Za účinné pomoci lékařů VÚRCH Piešťany vydala Osveta v Martine slovenskou mutaci maďarské publikace Ballint a spol. u Národního revmatologického ústavu v Budapešti pod názvem *Praktická revmatologie*.

Publikace má především velmi rozsáhlou propedeutickou část, která velmi názorně popisuje správný anamnestický rozbor, klinické vyšetření, laboratorní metody a zobrazovací metodiky. Zvláště cenné jsou algoritmy vyšetřování a diferenciální diagnóza u stavů, jako je monoartritida, polyartritida, bolest svalů, bolest v distálních zádech a podobně.

V části *Zásady léčby* zdůrazněna nutnost komplexnosti léčby a důraz je kladen na celkový přístup k pacientovi, řešení jeho sociální situace, dlouhodobý rehabilitační a ergoterapeutický režim. Medikamentózní léčba je popsána

stručně, ale přehledně na úrovni postačující pro praktické lékaře. Dále jsou zpracována a indikační kritéria pro revmatochirurgický zákrok.

Ve speciální části jsou prezentovány klinické obrazy nejčastějších revmatologických onemocnění. Závěry jsou vysloveny prakticky. Na závěr jsou uvedeny diagnostické a terapeutické postupy při onemocnění jednotlivých oblastí, například ramenního pletence, či v oblasti nohy.

Jde o velmi cennou praktickou pomůcku nejen pro praktické lékaře, jak píše ve své předmluvě prof. Rovenský, ale i pro internisty, ortopedy, rehabilitační lékaře, ale knihou jistě nepohrdne ani leckterý praktikující revmatolog.

Knihou odráží i dlouhodobou úspěšnou spolupráci slovenských a maďarských revmatologů a je i signálem pro další rozvíjení spolupráce v celé Střední Evropě.

K. PAVELKA